

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年4月29日 (29.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/035054 A1(51) 国際特許分類:
A61K 31/4468, 9/70, 47/06, 47/10, 47/14, 47/32, 47/46

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2003/013292

(22) 国際出願日:

2003年10月17日 (17.10.2003)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2002-304914

2002年10月18日 (18.10.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒841-0017 佐賀県 鳥栖市 田代大官町 408 番地 Saga (JP).

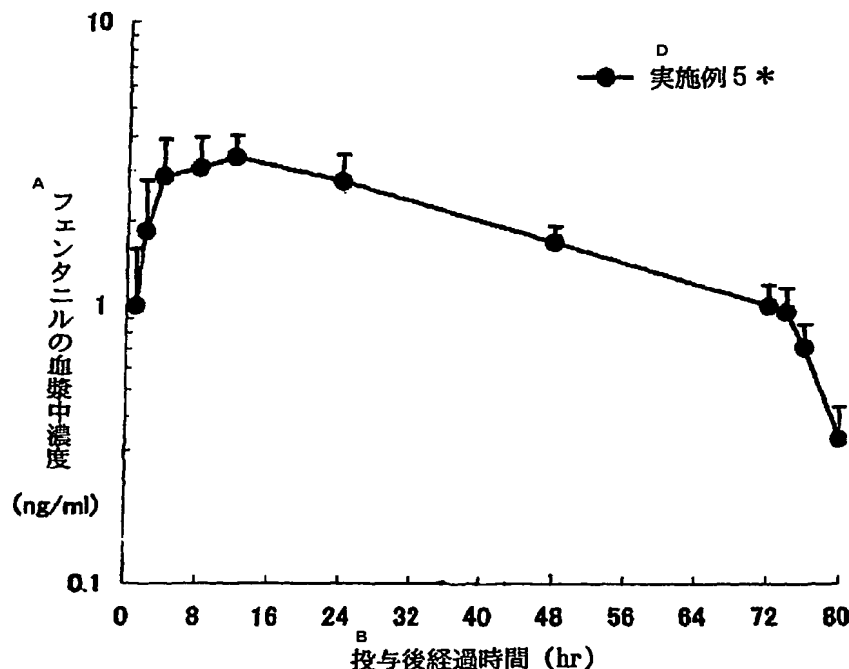
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 伊東 健 (ITO, Ken) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台 1 丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 立石 哲郎 (TATEISHI, Tetsuro) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台 1 丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 肥後 成人 (HIGO, Naruhito) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県 つくば市 観音台 1 丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP).

[続葉有]

(54) Title: TRANSDERMAL PATCH FOR EXTERNAL USE COMPRISING FENTANYL

(54) 発明の名称: フェンタニル経皮外用貼付剤



*各測定値は4羽による平均値±S.D.を表す。

A...FENTANYL CONCENTRATION IN PLASMA (ng/ml)
 B...TIME (hr) AFTER ADMINISTRATION
 C...EACH VALUE STANDS FOR THE MEAN ± S.D. OF 4 BIRDS.
 D...EXAMPLE 5

(57) Abstract: A transdermal patch for external use having a substrate and a pressure-sensitive adhesive layer formed on one face of the substrate, which contains polyisobutylene, a mineral oil and fentanyl employed as the active ingredient in the pressure-sensitive adhesive layer and in which the contents of polyisobutylene and fentanyl in the pressure-sensitive adhesive layer respectively range from 75.2 to 94.2% by mass and 1 to 6% by mass while the content of the mineral oil is from 0.25 to 0.05 parts by mass based on polyisobutylene. This patch can be easily produced, has a long-lasting effect and is excellent in stickiness to the skin and follow-up properties.

(57) 要約: 本発明は、支持体および該支持体の一側面に粘着剤層を有する経皮外用貼付剤であって、該粘着剤層中にポリイソブチレン、鉱油および活性成分としてフェンタニルを含有し、ポリイソブチレンおよびフェンタニルの配合量は粘着剤層中それぞれ75.2~94.2質量%および1~6質量%であり、鉱油はポリイソブチレンに対して0.25~0.05質量部である貼付剤に関し、製造方法が簡易であり、かつ長期持続性を有し、さらに皮膚への付

着性および追従性に優れる。

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/035054 A1



(74) 代理人: 葛和 清司 (KUZUWA, Kiyoshi); 〒160-0003 東京都 新宿区 本塩町 19 番地 A O I ビル 葛和国際特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

フェンタニル経皮外用貼付剤

技術分野

本発明は、フェンタニルを2日以上長期投与を可能とし、安定性、皮膚透過性、製造コストの低減を図ることを目的とする貼付剤に関する。具体的には、粘着剤として、ポリイソブチレン、鉱油、ミリスチン酸イソプロピルおよびフェンタニルを含有したことを特徴とする経皮外用貼付剤に関する。

背景技術

従来のフェンタニル貼付剤としては、リザーバタイプのフェンタニル貼付剤が存在する（例えば特許文献1参照）。しかし、リザーバタイプの貼付剤は、薬物貯蔵層に溶液または半固体として薬物を封入するため、その内容物の揮発および漏れが生じないように、精度の高い製造工程が要求されること、並びに構造上薬物放出速度制御膜を必須とするため、製剤を構成するパーツ数が多くなることなどによって、製造方法が複雑にならざるを得ないという欠点を有している。

また、薬物塩と有機酸塩とを含有するイオンペアを利用したフェンタニル貼付剤であって、S I SおよびP I Bを含有する混合粘着基剤がそれぞれ開示されている（例えば特許文献2及び特許文献3参照）。しかし、イオンペアタイプの貼付剤についても、安定なイオン対を形成するために多量の有機酸塩を添加する必要があるため、製造工程（粉碎、混合、成膜、乾燥）に対して条件の制限が多く、製造方法が複雑であること、および薬物放出性または吸収性が高いため、薬物適用中の薬物の枯渇の進行が早く、1日を越える長期の薬効持続に適さないなどの欠点を有している。

さらに、粘着剤としてポリイソブチレン、鉱油を含有するモノリシックタイプのフェンタニル貼付剤も開示されているが（例えば、特許文献1）、該ポリイソブチレン粘着剤層は、10～30%ものフェンタニルを粘着剤層中に含むも

のであり、かかる場合には時間の経過とともに製剤中でフェンタニルの結晶化を引き起こすことが懸念され、主として粘着物性や薬物放出性の観点から現実的ではない。

一方、ポリイソブチレンを接着剤とするものも公知となっているが、例えば特許文献4では、該ポリイソブチレンポリマーは、油性で非極性の液体活性物質を経皮投与するための接着剤であり、本発明のフェンタニルのような常温で固体の活性物質の経皮外用貼付剤を開示するものではなく、また、鉱油を含むものでもないため（例えば、非特許文献1参照）、粘着性等に問題を有する。

特許文献1

特開昭61-37725号公報（第1～10頁）

特許文献2

特開平10-45570号公報（第1～10頁）

特許文献3

特開2000-44476号公報（第1～8頁）

特許文献4

特表平5-507682号公報（第1～6頁）

非特許文献1

サミール・ディー・ロイらによる（Samir D Roy et al.）「ジャーナル オブ ファーマシューティカル サイエンス（Journal of Pharmaceutical Sciences）」、（米国）、1996年5月、第5号85巻、p491

発明の開示

したがって、本発明の課題は、製造方法が簡易であるため製造コストの低減が可能であり、かつ製剤の付着性および追従性が従来品よりも改善され、製剤安定性も高く、さらに皮膚透過性にも優れる持続性のフェンタニル経皮外用貼付剤を提供することにある。

本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、PIB、鉱油およびフェンタニルの混合比を最適化することによって上記課題が解決されることを見出し本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は支持体および該支持体の一側面に粘着剤層を有する経皮外用貼付剤であって、該粘着剤層中にポリイソブチレン、鉱油および活性成分としてフェンタニルを含有し、ポリイソブチレンおよびフェンタニルの配合量は粘着剤層中それぞれ75.2～94.2質量%および1～6質量%であり、鉱油はポリイソブチレンに対して0.25～0.05質量部である、前記貼付剤に関する

また、本発明は、ポリイソブチレンが平均分子量800,000～1,600,000の範囲である高分子量ポリイソブチレンおよび平均分子量30,000～80,000の範囲である低分子量ポリイソブチレンの混合物である、前記貼付剤に関する。

さらに、本発明は、高分子量ポリイソブチレンと低分子量ポリイソブチレンの質量比が1：9～2：3である、前記貼付剤に関する。

また、本発明は、鉱油が、流動パラフィンである、前記貼付剤に関する。

さらに、本発明は、粘着剤層が、さらに経皮吸収促進剤を含む、前記貼付剤に関する。

また、本発明は、経皮吸収促進剤が、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、モノオレイン酸ソルピタン、オレイルアルコールからなる群から選択される1種または2種以上である、前記貼付剤に関する。

またさらに、本発明は、適用時に5～80 cm²の面積を有する、前記貼付剤に関する。

前記のとおり、本発明のフェンタニル経皮外用貼付剤は、支持体上に粘着剤を有し、該粘着剤は、PIBおよび鉱油を、特定の濃度、すなわち1：0.25～1：0.05の質量比で混合せしめたことを特徴とする。かかる構成をとることによって、フェンタニルの長期間投与が可能となる。すなわち、本発明の貼付剤によれば、適用48～72時間後においても、フェンタニルの血中濃度を1 ng/ml以上に保つことができる。また、本発明の貼付剤においては、粘着剤の凝集および膏体残りがないたため、長期間投与による患者の負担を軽減することができる。

さらに、本発明の貼付剤は、リザーバータイプ貼付剤のように薬物放出速度

制御膜粘着層を必要とせず、また、イオンペアタイプ貼付剤より、製造工程（混合、成膜、乾燥）の条件を容易に設定可能であるため、従来のフェンタニル経皮外用貼付剤より簡便な製造方法によって製造することができる。

図面の簡単な説明

図 1 は、本発明の貼付剤（実施例 5）を貼付した際の雌ウサギにおけるフェンタニルの血漿中濃度の推移を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明のフェンタニル経皮外用貼付剤についてさらに詳しく説明する。

本発明のフェンタニル経皮外用貼付剤における薬理活性物質は、フェンタニル自体であって、その塩は含まない。該フェンタニルは、粘着剤層に含有される。

なお、フェンタニルは、本発明の貼付剤の粘着剤層全体の質量に基づいて、1～6%で配合することが好ましい。配合量を1質量%以上にするによって、経皮外用貼付剤として十分な透過量を得ることが容易になり、6質量%以下にするによって、結晶析出による製剤自体の物性に対する悪影響を確実に排除することができる。

フェンタニルの配合量が1～6質量%であれば、高い血中濃度を達成できるので好ましい。また、フェンタニルの配合量が1.5～2.5質量%の場合、製剤物性及び付着性の面でも特に好ましい。

また、本発明の貼付剤の粘着剤は、PIBからなり、PIBの配合量は75.2～94.2質量%であり、好ましくは80～94.2質量%であり、より好ましくは85～90質量%である。PIB配合量を75.2質量%以上にするによって十分な粘着性を得ることが可能になり、94.2質量%以下にするによって、粘着剤の凝集および膏体残りを避けることができる。

PIBが、高分子量PIBと低分子量PIBとを含むと、粘着剤としての機能を有するようになり粘着物性の面で好適である。

高分子量PIBの粘度平均分子量（Flory）は、好ましくは800,000～

1, 600, 000であり、さらに好ましくは900, 000～1, 500, 000、特に好ましくは、1, 000, 000～1, 400, 000である。

また、低分子量PIBの粘度平均分子量(Flory)は、好ましくは30, 000～80, 000であり、さらに好ましくは35, 000～70, 000、特に好ましくは35, 000～60, 000である。

また、高分子量ポリイソブチレンと低分子量ポリイソブチレンの質量比は1:9～2:3が好ましく、さらに好ましくは、1:7～1:5である。

高分子量ポリイソブチレンと低分子量ポリイソブチレンを上記混合比とすることにより、粘着剤層の凝集および膏体残りを避けることができる。

なお、上記平均分子量は、粘度法により測定された粘度平均分子量(Flory)である。

粘着剤には、前記の通りPIBに加えて鉱油を混合せしめるが、それらの濃度比は1:0.25～1:0.05、好ましくは1:0.15～1:0.05、さらに好ましくは1:0.1～1:0.05である。該配合量で鉱油を混合せしめることによって、本発明の目的である長期投与に適した貼付剤の粘着力が得られる。該鉱油としては、前記目的にかなうものであればいずれのものでもよいが、流動パラフィンが好ましい。

なお、本発明の貼付剤の粘着剤には、フェンタニルの経皮吸収促進剤を含んでもよい。該経皮吸収促進剤は、薬剤の経皮吸収促進作用が認められている1種または2種以上の化合物であればいずれのものでもよく、例えば炭素鎖数6～20の脂肪酸、脂肪族アルコール、脂肪酸エステル、アルキルエーテル、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステル、アリールエーテルを挙げることができる。さらに、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン(Azone)またはその誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類、ポリソルベート類、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系、ショ糖脂肪酸エステル類等を挙げることができる。

好ましい例としては、カプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノ

レン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、パルミチン酸イソプロピル、モノオレイン酸ソルビタン、グラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、1-メントール、ボルネオール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、d-1-カンフル、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、ポリソルベート20、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、HCO-60（硬化ヒマシ油）、1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロペンタン-2-オン（以下、「ピロチオデカン」と略記する。）が挙げられるが、特に脂肪酸エステルおよび脂肪族アルコールは好ましい。中でも、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、モノオレイン酸ソルビタンおよびオレイルアルコールは好ましい。

前記吸収促進剤は、本発明の製剤の粘着層全体の質量に基づいて、0.01～20質量%、さらに0.1～10質量%、特に0.5～3質量%の量で配合されることが好ましい。吸収促進剤の配合量を20質量%以下にすることによって、発赤、浮腫等の皮膚への刺激性を防ぐことが可能になり、0.01質量%以上において吸収促進剤の配合の効果が得られる。

さらに、本発明の貼付剤において、皮膚から発生した汗等の水性成分を吸収させるために、必要に応じて親水性ポリマーを配合することもできる。親水性ポリマーとしては、例えば、軽質無水ケイ酸、セルロース誘導体（カルボキシメチルセルロース（CMC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC Na）、メチルセルロース（MC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、デンプン誘導体（プルラン）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリ酢酸ビニル（VA）、カルボキシ

ビニルポリマー（CVP）、エチル酢酸ビニル共重合体（EVA）、オイドラギット、ゼラチン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ソーダ、ポリイソブチレン無水マレイン酸共重合体、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、アラビアガム、トラガント、カラヤガム、ポリビニルメタクリレートが好ましく、特に軽質無水ケイ酸、セルロース誘導体（CMCNa、HPMC、HPC、MC）、オイドラギットが好ましい。親水性ポリマーは、本発明の貼付剤の粘着層全体の質量に基づいて、0.1～20質量%、特に0.5～10質量%配合することが好ましい。

また、本発明の貼付剤の粘着層には、所望により架橋剤、防腐剤、抗酸化剤等のその他の成分を配合することができる。架橋剤としては、アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル等の熱硬化性樹脂、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物、有機系架橋剤、金属または金属化合物等の無機系架橋剤が好ましい。防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等が好ましい。抗酸化剤としては、トコフェロールおよびそのエステル誘導体、アスコルビン酸、ステアリン酸エステル、ノルジヒドログアイアレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）等が好ましい。なお、本発明の貼付剤の粘着層は、非水系の基剤からなることが好ましく、非水系の基剤とすることにより本発明の効果をより有効に得ることができる。

本発明の貼付剤の粘着層は、いずれの従来法によっても製造することができる。例えば、溶剤法により製造する場合には、配合されるポリマーの有機溶剤溶液に、他の成分を添加、攪拌後、支持体に展延し、乾燥させて本製剤を得ることができる。また、配合されるポリマーがホットメルト法により塗工可能であるものである場合には、高温でポリマー成分を溶解させた後、他の成分を添加し、攪拌し、支持体に展延して本製剤を得ることができる。

また、本発明の貼付剤は、粘着層が上記のような組成から構成され、それを支持する支持体を有するものであれば、その他の層やそれらを構成する成分は、特に限定されず、いずれの層から構成されるものであってもよい。例えば、本

発明の貼付剤は、支持体および粘着層の他、粘着層上に設けられる剥離ライナー層等を含むことができる。

前記支持体は、例えば、布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、紙、アルミニウムシート等またはそれらの複合素材からなることができる。

本発明の貼付剤によれば、フェンタニルが皮膚を經由して従来の経皮吸収製剤に比してより長期的に吸収されるため、麻薬性鎮痛剤の経口投与が困難な患者にとって、疼痛緩和のより有力な手段となる。また侵襲的な投与方法である持続皮下投与方法に比して、非侵襲的に投与することができ、患者の負担も軽減することができることは勿論である。

また、投与量についても、製剤を裁断すること等により、患者の症状、年齢、体重、性別等に応じて、容易に調節することができる。適用時の本発明の貼付剤の面積は特に限定されないが、 $5 \sim 80 \text{ cm}^2$ が好ましく、より好ましくは $5 \sim 70 \text{ cm}^2$ であり、さらに好ましくは $5 \sim 45 \text{ cm}^2$ である。 80 cm^2 以下にすることによって適用時の扱いが好適なものになり、 5 cm^2 以上にするによって、有効成分の十分な血中濃度を維持することが容易になる。

[実施例]

以下、実施例を示し、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲での種々の変更が可能である。なお、実施例中、「%」とあるものは、特に断らない限り「質量%」を意味するものである。

実施例 1

高分子量PIB	31.0%
低分子量PIB	62.0%
流動パラフィン	5.0%
フェンタニル	2.0%
全量	100.0%

これらの組成中、流動パラフィンとフェンタニルを室温で攪拌した後、基剤のトルエン溶液を添加攪拌し、PETフィルムに展延し、110℃で15分間乾燥させ、50 μ mの粘着層を得て、常法により本発明の貼付剤を得た。

実施例2～6及び比較例1～3においては、それぞれ高分子量PIB、低分子量PIB、流動パラフィン及びフェンタニルの含有量を下記及び表1に示すとおりとし、他の成分の含有量をそれに応じて調整したこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を作製した。

実施例 2

高分子量PIB	27.0%
低分子量PIB	63.0%
流動パラフィン	9.0%
フェンタニル	1.0%
全量	100.0%

実施例 3

高分子量PIB	17.6%
低分子量PIB	70.4%
流動パラフィン	6.0%
フェンタニル	6.0%
全量	100.0%

実施例 4

高分子量PIB	36.0%
低分子量PIB	54.0%
流動パラフィン	7.0%
フェンタニル	3.0%
全量	100.0%

実施例 5

高分子量P I B	12.8%
低分子量P I B	76.7%
流動パラフィン	5.0%
ミリスチン酸イソプロピル	3.0%
フェンタニル	2.5%
全量	100.0%

実施例 6

高分子量P I B	63.0%
低分子量P I B	27.0%
流動パラフィン	9.0%
フェンタニル	1.0%
全量	100.0%

比較例 1

高分子量P I B	23.3%
低分子量P I B	46.7%
流動パラフィン	28.0%
フェンタニル	2.0%
全量	100.0%

比較例 2

高分子量P I B	18.6%
低分子量P I B	74.4%
流動パラフィン	1.0%
フェンタニル	6.0%
全量	100.0%

比較例 3

高分子量 P I B	14.0%
低分子量 P I B	56.0%
流動パラフィン	24.0%
フェンタニル	6.0%
全量	100.0%

(試験例)

(方法)

前記各製剤の皮膚透過性、粘着性、凝集性、付着性および膏体残り（プラセボ使用）を以下の方法によって評価した。また、同じ基準に基づいて、皮膚透過性及び製剤物性両面から製剤性能としての総合評価をした。

(皮膚透過性試験)

実施例 1～6 及び比較例 1～3 で得られた各貼付剤を用いて以下の試験を行った。

まず、ヘアレスマウス背部皮膚を剥離し、真皮側をレセプター側層として、33℃の温水を外周部に循環させたフロースルーセルに装着した。次に、皮膚の角質層側に貼付剤（製剤適用面積 5 cm²）を貼付し、レセプター層として生理食塩水を用いて 10 ml/hr で 1 時間毎に 12 時間までレセプター溶液をサンプリングし、その流量を測定すると共に、高速液体クロマトグラフィーを用いて薬物濃度を測定した。得られた測定値から 1 時間当たりの薬物透過速度を算出し、定常状態における皮膚の単位面積当たりの薬物透過速度を求めた。試験開始から 12 時間までの間に得られた薬物透過速度の最大値（最大皮膚透過速度）を表 1 に示す。

(製剤物性試験)

実施例 1～6 及び比較例 1～3 の各貼付剤についてプローブタックテスター及びピール試験機により粘着性を、クリープ測定機により凝集性、付着性をそれぞれ測定した。以下の基準：

○：良好

△：適

×：不適

に基づいて製剤物性を評価した。また、同じ基準に基づいて、皮膚透過性及び製剤物性両面から製剤性能としての総合評価をした。得られた結果を表 1 に示す。

(付着性試験)

実施例 1～6 及び比較例 1～3 の各貼付剤について、それぞれ 40 cm^2 のプラセボ製剤を健常成人男子 10 名に胸部に 3 日間貼付し、剥離時に膏体残りの生じた場合には、その状態を記録した。

(ウサギ血中動態試験法)

実施例 5 にて得られた貼付剤を 8 cm^2 となるように裁断し、以下の通りウサギの血中動態試験を行った。すなわち背部を剃毛した日本白色種ウサギ (18 週齢、メス、体重約 3 kg) 4 羽に上記製剤を各 1 枚貼付し、72 時間後に剥離した。製剤貼付後 1、2、4、8、12、24、48、72、74、76、80 時間後に耳介静脈より採血を行い、得られた血漿中のフェンタニル濃度を LC/MS/MS 法より定量した。測定された血漿中フェンタニル濃度の時間推移挙動を平均値 \pm S. D. として図 1 に示した。

表 1

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	比較例 1	比較例 2	比較例 3
高分子量PIB(%)	31.0	27.0	17.6	36.0	12.8	63.0	23.3	18.6	14.0
低分子量PIB(%)	62.0	63.0	70.4	54.0	76.7	27.0	46.7	74.4	56.0
流動パラフィン(%)	31.0	9.0	6.0	7.0	5.0	9.0	28.0	1.0	24.0
ミリスチン酸 イソプロピル(%)	-	-	-	-	3.0	-	-	-	-
フェンタニル (%)	2.0	1.0	6.0	3.0	2.5	1.0	2.0	6.0	6.0
計	100	100	100	100	100	100	100	100	100
付着性	○	○	○	○	○	△	○	×	×
凝集性	○	○	○	○	○	○	○	○	×
粘着性	○	○	○	○	○	△	○	×	○
軟体残り	○	○	○	○	○	○	×	○	×
皮膚透過性 (ヘアレスマウス、 μg/cm ² /h)	6.0	5.2	15.0	9.8	8.0	4.9	6.5	15.0	16.5
総合評価	○	○	○	○	○	△	×	×	×

(結果)

表 1 に示すように、本発明の貼付剤は、粘着性、凝集性、付着性および膏体残りのいずれにおいても良好であった。これに対して、流動パラフィンの配合量が P I B に対して多い比較例 1 (P I B : 流動パラフィン = 1 : 0.4) は、膏体残りが発生し、少ない比較例 2 (P I B : 流動パラフィン = 1 : 0.01) では、粘着性が十分ではなかった。合計の P I B 量が 75.2 質量% より少ないと、物性面において劣るため、製剤化するのは困難である。

なお、粘着性、凝集性、付着性および膏体残りについては前記のとおり、フェンタニルを含有しないプラセボ間での比較である。しかしながら、フェンタニルがこれらの物理的性質に及ぼす影響は小さいから、フェンタニルを配合した本発明の貼付剤は、粘着性等においても良好であると考えられる。

また、本発明の貼付剤は、皮膚透過性の指標である最大皮膚透過速度も十分な値を示した (表 1)。

以上の結果から、本発明の貼付剤は、フェンタニルの十分な皮膚透過性を与えるのみならず、粘着性、凝集性、付着性および膏体残りにおいても優れることが明らかになった。

本発明の貼付剤によってフェンタニルのウサギ血漿中濃度は貼付後約 12 時間で C_{MAX} に達し、貼付後 72 時間が経過するまで 1 ng/ml 以上の濃度が保たれた。この結果及びヒトに対してフェンタニル貼付剤を貼付した場合の吸収性及び血漿中濃度時間推移は、ウサギに比べ、より穏やかであるという一般的知見 (大塚ら、フェンタニルをウサギに皮下および経皮投与後の体内動態、Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) vol.29 no.11 2001 887-897、水口ら、癌性疼痛に対するフェンタニルパッチ (KJK-4263) の臨床評価 (1)、医薬ジャーナル Vol. 37, No.8, 2001/p.2389-2402) とから、本願発明の貼付剤により患者への適用 48 ~ 72 時間後においてもフェンタニルの血中濃度を 1 ng/ml 以上に保つことができることが明らかになった。

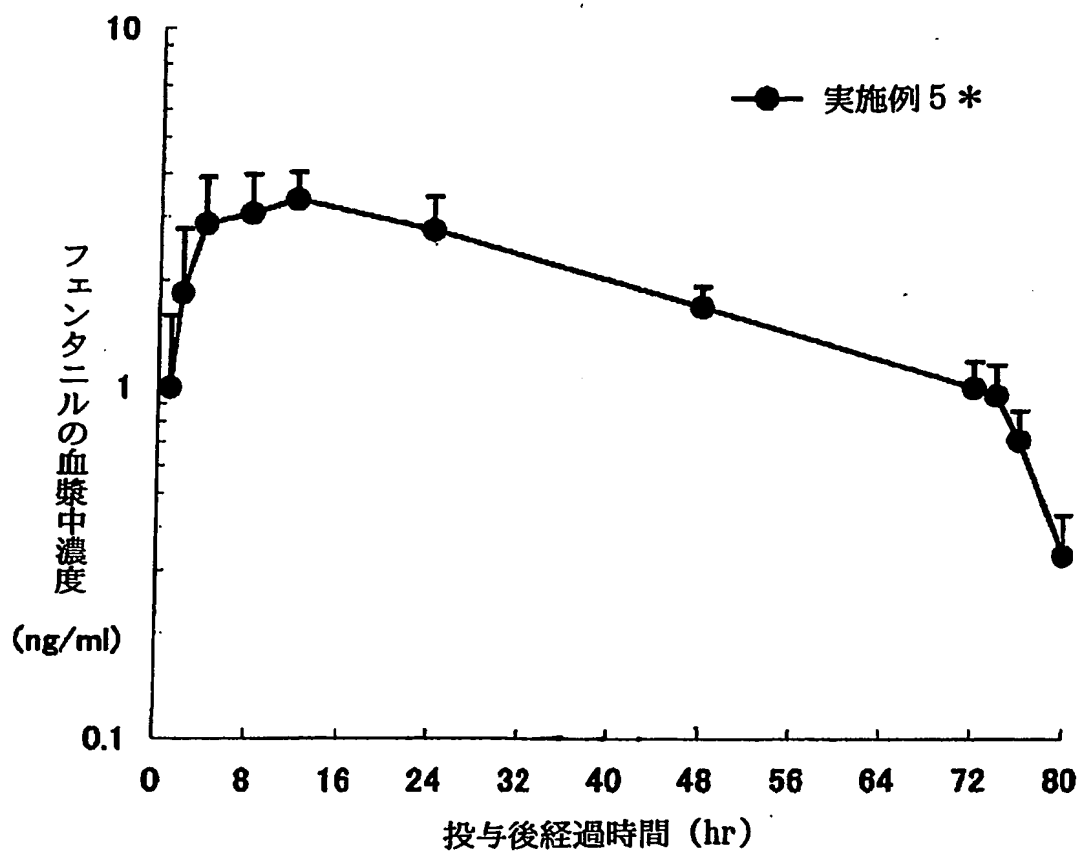
産業上の利用可能性

本発明によれば、製造方法が簡易であり、かつ長期持続性を有し、さらに皮膚への付着性および追従性に優れたフェンタニル経皮外用貼付剤としての適用が可能である。

請 求 の 範 囲

1. 支持体および該支持体の一側面に粘着剤層を有する経皮外用貼付剤であつて、該粘着剤層中にポリイソブチレン、鉱油および活性成分としてフェンタニルを含有し、ポリイソブチレンおよびフェンタニルの配合量は粘着剤層中それぞれ75.2～94.2質量%および1～6質量%であり、鉱油はポリイソブチレンに対して0.25～0.05質量部である、前記貼付剤。
2. ポリイソブチレンが平均分子量800,000～1,600,000の範囲である高分子量ポリイソブチレンおよび平均分子量30,000～80,000の範囲である低分子量ポリイソブチレンの混合物である、請求項1に記載の貼付剤。
3. 高分子量ポリイソブチレンと低分子量ポリイソブチレンの質量比が1：9～2：3である、請求項2に記載の貼付剤。
4. 鉱油が、流動パラフィンである、請求項1～3のいずれかに記載の貼付剤。
5. 粘着剤層が、さらに経皮吸収促進剤を含む、請求項1～4のいずれかに記載の貼付剤。
6. 経皮吸収促進剤が、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、モノオレイン酸ソルビタン、オレイルアルコールからなる群から選択される1種または2種以上である、請求項5に記載の貼付剤。
7. 適用時に5～80 cm²の面積を有する、請求項1～6のいずれかに記載の貼付剤。

Fig. 1



*各測定値は4羽による平均値±S. D.を表す。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13292

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/4468, 9/70, 47/06, 47/10, 47/14, 47/32, 47/46

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/4468, 9/70, 47/06, 47/10, 47/14, 47/32, 47/46

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-45570 A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 17 February, 1998 (17.02.98), Full text & WO 97/42952 A & CA 2226834 A & AU 9726525 A & EP 842662 B & US 6139866 A	1-7
A	JP 4-95023 A (Nitto Denko Corp.), 27 March, 1992 (27.03.92), Full text (Family: none)	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 December, 2003 (01.12.03)Date of mailing of the international search report
16 December, 2003 (16.12.03)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/13292

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/043729 A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 21 June, 2001 (21.06.01), Full text & AU 2001018911 A & EP 1238664 A & US 2003/109819 A	1-7
A	WO 95/31190 A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 23 November, 1995 (23.11.95), Full text & AU 9524544 A & EP 760238 A & US 5770221 A	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 31/4468, 9/70, 47/06, 47/10, 47/14,
47/32, 47/46

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 31/4468, 9/70, 47/06, 47/10, 47/14,
47/32, 47/46

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 10-45570 A (久光製薬株式会社). 1998. 02. 17, 全文 &WO 97/42952 A &CA 2226834 A &AU 9726525 A &EP 842662 B &US 6139866 A	1-7
A	JP 4-95023 A (日東電工株式会社) 1992. 03. 27, 全文 (ファミリーなし)	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 12. 03

国際調査報告の発送日

16.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

八原 由美子



4C

9261

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/043729 A (久光製薬株式会社) 2001. 06. 21, 全文 &AU 2001018911 A &EP 1238664 A &US 2003/109819 A	1-7
A	WO 95/31190 A (久光製薬株式会社) 1995. 11. 23, 全文 &AU 9524544 A &EP 760238 A &US 5770221 A	1-7

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.